



Oficina Española
de Patentes y Marcas

Nº SOLICITUD P009902671
Nº PUBLICACIÓN 2168923

TÍTULO DE PATENTE DE INVENCIÓN

Titular/es:

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

02- 02-UNIVERSIDAD DE OVIEDO

CONCEDIDA SIN EXAMEN PREVIO DE LA NOVEDAD, ACTIVIDAD INVENTIVA Y LA SUFICIENCIA DE LA DESCRIPCIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD DE LA PATENTE

Cumplidos los requisitos previstos en la vigente Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes, se expide el presente TÍTULO, acreditativo de la concesión de la Patente de Invención, conforme con el contenido de la descripción y reivindicaciones adjuntas y con las demás circunstancias de la solicitud. Ha sido tramitada y concedida siguiendo el procedimiento general de concesión, con realización de Informe sobre el Estado de la Técnica y sin examen previo de los requisitos sustantivos de patentabilidad.

Se otorga al titular un derecho de exclusiva en todo el territorio nacional, bajo las condiciones y con las limitaciones previstas en el Título VI de la Ley de Patentes 11/1986. La duración de la patente será de veinte años que se contarán a partir del 03 diciembre 1999.

La presente patente se concede sin perjuicio de tercero y sin garantía del Estado en cuanto a la validez y a la utilidad del objeto sobre el que recae.

Para mantener en vigor la patente concedida, deberán abonarse las tasas anuales establecidas, que se pagarán por años adelantados. Asimismo, deberá explotarse el objeto de la invención, bien por su titular o por medio de persona autorizada de acuerdo con el sistema de licencias previsto legalmente, dentro del plazo de cuatro años a partir de la fecha de solicitud de la patente, o de tres años desde la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial.

Madrid, 16 diciembre 2003

EL DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE
PATENTES E INFORMACIÓN
TECNOLÓGICA



P.D.: Dª Carmen Lence
Jefe del Servicio de Actuaciones Administrativas



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 168 923**

⑫ Número de solicitud: 009902671

⑬ Int. Cl.⁷: C07D 311/76

C07D 311/80

C07D 311/92

C07D 493/04

⑭

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑮ Fecha de presentación: **03.12.1999**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **16.06.2002**

⑰ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
16.06.2002

⑱ Solicitante/s: **Consejo Superior de
Investigaciones Científicas
Serrano, 117
28006 Madrid, ES
Universidad de Oviedo**

⑲ Inventor/es: **Fuente Alonso, Enrique;
Suárez Domínguez, Dimas;
Montes Morán, Miguel Angel y
Menéndez Díaz, José Angel**

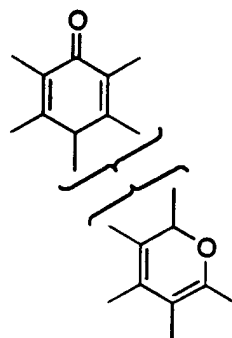
⑳ Agente: **No consta**

㉑ Título: **Compuestos heterocíclicos tipo pirona y su aplicación como superbases orgánicas.**

㉒ Resumen:

Compuestos heterocíclicos tipo pirona y su aplicación como superbases orgánicas.

La presente invención describe una familia de compuestos heterocíclicos tipo pirona de elevada afinidad protónica. Genéricamente, estos compuestos están formados por dos o más anillos que presentan funcionalidades carbonilo y éter situadas en diferentes anillos. La basicidad de estos compuestos es similar a la de otras "superbases" como las denominadas "esponjas protónicas". A diferencia de estas últimas, basadas en derivados aminados, las estructuras heterocíclicas tipo pirona descritas en esta patente son las primeras superbases en las que el átomo aceptor de protones es un oxígeno (el oxígeno carbonílico). Además, la ausencia de grupos hidrófobos en las proximidades del centro básico facilita el proceso de transferencia protónica. Así pues, las estructuras heterocíclicas tipo pirona presentan una clara ventaja sobre las superbases comerciales actuales.



DESCRIPCION

Compuestos heterocíclicos tipo pirona y su aplicación como superbases orgánicas.

5 Sector de la técnica

En esta patente se describe la composición y estructura de una familia de compuestos orgánicos heterocíclicos tipo pirona que presentan afinidades protónicas considerablemente altas. La presente invención supone, por tanto, una contribución a la síntesis orgánica de nuevas superbases.

10

Estado de la técnica

El descubrimiento a finales de los años sesenta de la extraordinaria basicidad del 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno, DMAN o *Proton Sponge* (Sigma-Aldrich Company) supuso el punto de partida en la síntesis de las llamadas superbases orgánicas (R.W. Alder, P.S. Bowman, W.R.S. Steele, D.R. Winterman, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. 1968, 723). La alta afinidad protónica de estas moléculas se debe a la proximidad de los dos centros básicos (los grupos amino). Estos compuestos presentan, además, un escaso carácter nucleofílico, así como una marcada dependencia de sus propiedades (basicidad y nucleofilia) en función de su estructura molecular. (A.L. Llamas-Saiz, C. Foces-Foces, J. Elguero, *Journal of Molecular Structure* 1994, 328, 297-323; R.W. Alder, *Chemical Reviews* 1989, 89, 1215-1223; H.A. Staab, T. Saupe, *Angewandte Chemie International Edition in English*. 1988, 27, 865-1008).

El interés práctico suscitado ante la posibilidad de diseñar nuevos compuestos orgánicos de elevada afinidad protónica está claramente justificado, dado que los procesos de transferencia de protones y, en general, las interacciones ácido-base ocupan un papel fundamental tanto en Química como en Bioquímica. En este sentido, las superbases orgánicas se emplean como bases auxiliares en síntesis orgánicas y organometálicas en las que se precisan trampas protónicas. A título de ejemplo se incluyen tres referencias recientes donde se pone de manifiesto el potencial de la *Proton Sponge* en las síntesis mencionadas (M.H. Chisholm, A.M. Macintosh, *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*. 1999, 1205-1207; J.D. Dudones, P. Sampson *Journal of Organic Chemistry* 1997, 62, 7508-7511; A.E. Wille, K. Su, P.J. Carroll, L.G. Sneddon, *Journal of the American Chemical Society* 1996, 118, 6407-6421). También recientemente se ha constatado la utilidad de la *Proton Sponge* en el campo de la catálisis, proporcionando excelentes resultados en reacciones de condensación de Knoevenagel (I. Rodríguez, G. Sastre, A. Corma, S. Iborra, *Journal of Catalysis*. 1999, 183, 14-23). Por otra parte, otro tipo de superbases orgánicas como las polietileniminas están siendo utilizadas como vectores en transferencias (tanto *in vitro* como *in vivo*) de genes y oligonucleótidos (J.P. Behr, *Chimia* 1997, 51, 34-36; O. Boussif, F. Lezoualch, M.A. Zanta, M.D. Mergny, D. Sherman, B. Demenix, J.P. Behr, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1995, 92, 7297-7301).

40

Dos características generales de la práctica totalidad de superbases orgánicas caben ser destacadas. En primer lugar, se trata de estructuras moleculares en las que los centros básicos son funcionalidades nitrogenadas. En segundo lugar, las superbases orgánicas y más concretamente las del tipo “esponja protónica” son cinéticamente inactivas (de ahí el apelativo “esponja”), es decir, el proceso de transferencia protónica desde/hacia los centros básicos es relativamente lento. Este hecho es debido a impedimentos estéricos, situación que, por otra parte, contribuye a la alta basicidad del compuesto. Evidentemente esta última y negativa característica de las superbases limita enormemente su utilización, de ahí la reconocida necesidad de buscar nuevas estructuras que, aún manteniendo la excepcional basicidad, presenten velocidades de transferencia protónica aceptables.

45

Por otro lado, el origen de las estructuras heterocíclicas tipo pirona está relacionado con la química superficial de los materiales carbonosos. A principios de los años setenta un estudio de los grupos básicos superficiales de carbones (M. Voll, H.P. Boehm, *Carbon* 1971, 9, 481-488) reveló que una serie de reacciones químicas observadas se correspondían con las que experimentaban las γ -pironas convencionales (derivados del 4H-Piran-4-ona, Compuesto I). Este hecho llevó a sus autores a inferir y postular la presencia de estructuras tipo pirona en la superficie de los materiales mencionados. En concreto, apuntaban la posibilidad de que los oxígenos carbonilo y éter que definen los compuestos derivados de la γ -pirona pudieran localizarse en anillos aromáticos *diferentes*. Dichas estructuras nunca fueron caracterizadas.

50

55

60

Descripción de la invención

Breve descripción de la invención

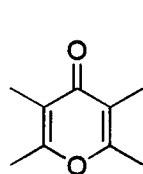
La presente invención describe una familia de compuestos heterocíclicos tipo pirona de elevada afinidad protónica. Genéricamente, estos compuestos están formados por dos o más anillos que presentan funcionalidades carbonilo y éter situadas en diferentes anillos. La basicidad de estos compuestos es similar a la de otras “superbases” como las denominadas “esponjas protónicas”. A diferencia de estas últimas, basadas en derivados aminados, las estructuras heterocíclicas tipo pirona descritas en esta patente son las primeras superbases en las que el átomo aceptor de protones es un oxígeno (el oxígeno carbonílico). Además, la ausencia de grupos hidrófobos en las proximidades del centro básico facilita el proceso de transferencia protónica. Así pues, las estructuras heterocíclicas tipo pirona presentan una clara ventaja sobre las superbases comerciales (*Proton Sponge*, Sigma-Aldrich Company), cuya utilización se ve tradicionalmente limitada por su baja cinética de reacción ácido-base.

Descripción detallada de la invención

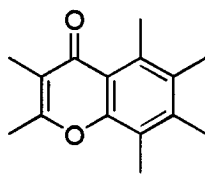
La presente invención describe una familia de compuestos orgánicos de estructura policíclica, en las que las funcionalidades carbonilo y éter se encuentran en anillos diferentes. El término “compuestos heterocíclicos tipo pirona” al que nos referimos en la presente invención hace referencia a moléculas como las que aparecen en la Compuestos II, u otras similares o derivadas de éstas. De una manera más genérica, la estructura que aparece en Compuestos III pretende representar toda la familia de compuestos que se quieren patentar. Como puede comprobarse, cualquiera de las moléculas 4-10 se obtienen a partir de la combinación adecuada de los anillos que aparecen en Compuestos III. La ausencia en la bibliografía de dato alguno referente a estructuras tipo pirona en las que las funcionalidades oxigenadas se encuentren en anillos diferentes permite concluir que estas moléculas no han sido sintetizadas hasta la fecha y, por tanto, jamás han sido usadas ni se conocen sus propiedades.

Compuestos I

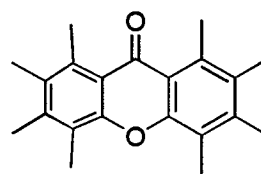
Estructuras de algunos compuestos heterocíclicos derivados del 4H-Piran-4-ona; este tipo de estructuras forman parte de lo que en esta patente se viene denominando “pironas convencionales”, compuestos conocidos y ampliamente caracterizados.



1
 γ -Pirona
(4H-Piran-4-ona)



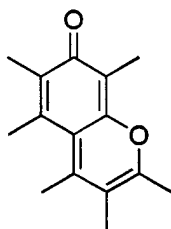
2
Cromona
(Benzo-4H-piran-4-ona)



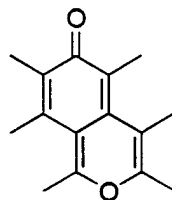
3
Xantona

Compuestos II

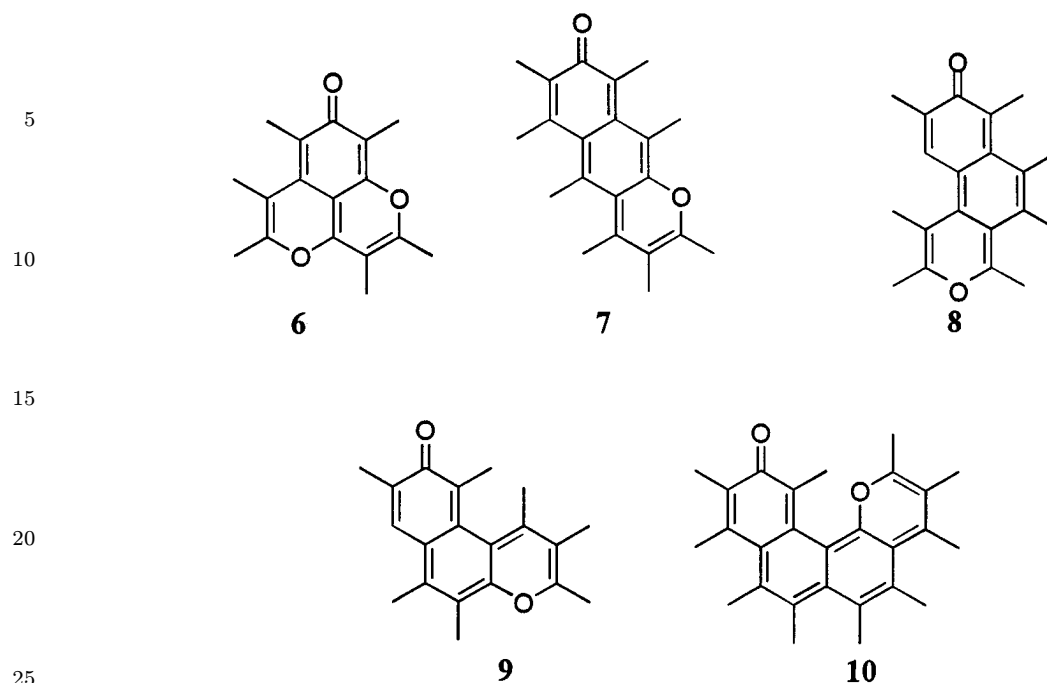
Estructuras de algunos de los compuestos heterocíclicos tipo pirona objeto de la patente que, a diferencia de las estructuras de los Compuestos 1, las funcionalidades carbonilo y éter se encuentran en distintos anillos.



4



5



Compuestos III

30 Estructura propuesta para representar, de una manera genérica, las moléculas de esta invención; los múltiples compuestos heterocíclicos tipo pirona se construirían a partir de diferentes combinaciones de los anillos.



50 Por otra parte, este documento no se limita exclusivamente a patentar la estructura y composición de una familia de compuestos orgánicos. A partir de la similitud que existe entre las estructuras de los Compuestos I y II, parece lógico considerar un comportamiento químico similar entre las pironas convencionales (Compuestos I) y los compuestos heterocíclicos tipo pirona (Compuestos II). Sin embargo, en la presente invención también se pone de manifiesto que las estructuras heterocíclicas tipo pirona tienen propiedades ciertamente inesperadas. En concreto, y atendiendo al carácter ácido-base, los compuestos heterocíclicos tipo pirona presentan afinidades protónicas muy superiores a las de los compuestos en los que, como en las estructuras 1-3, los átomos de oxígeno se localizan en el mismo anillo. Esta novedad

55 respecto a las pironas convencionales no sólo define claramente un campo de aplicación de las estructuras heterocíclicas tipo pirona (superbases, véase más adelante), sino que deja abierta toda clase de posibles utilidades (actividad farmacológica, por ejemplo), debido, una vez más, a su inesperado comportamiento químico.

60 Centrándose en la basicidad intrínseca de estas moléculas, el factor que controla el valor de la afinidad protónica en las estructuras tipo pirona es la estabilización por resonancia de la especie protonada. En otras palabras, existe una clara relación entre la estructura de la molécula y las propiedades finales que se

obtienen. La presente invención pone de manifiesto que la estructura de cuatro anillos (10) presenta una basicidad notablemente mayor que la de las pironas tricíclicas (6-9), que, a su vez, son más básicas que las pironas bicíclicas (4-5). La evaluación de la basicidad en disolución acuosa del compuesto 7 (Compuestos 11) proporciona un valor de $pK_a = 12.7$, lo que implica un carácter de base fuerte. Este valor de pK_a situaría en la escala de basicidad a la pirona tricíclica 7 tres órdenes de magnitud por encima del sesquixantidrol ($pK_a = 9.5$), la base orgánica no nitrogenada más fuerte de acuerdo con la compilación de D.D. Perrin (*Dissociation constants of organic bases in aqueous solution: Supplement 1972*. Butterworths, 1972, London). Por otro lado, la comparación de los valores de afinidad protónica de los compuestos 6-9 con el correspondiente al 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (DMAN) prueba que las pironas tricíclicas 6-8 y, especialmente, 9 deben considerarse como superbases orgánicas.

El hecho de que las pironas tricíclicas 6-9 deban considerarse como una nueva familia de superbases orgánicas constituye una de las aportaciones principales de esta invención. Las novedades que ello conlleva dentro del campo específico de la superbasicidad se resumen en los puntos siguientes:

1. El centro básico de las estructuras tipo pirona 6-9 lo constituye el oxígeno carbonílico, mientras que en la práctica totalidad de las superbases orgánicas los centros básicos son nitrógenos amínicos o imínicos.
2. El mecanismo que sustenta la elevada basicidad de las estructuras tipo pirona, la estabilización por resonancia, es también diferente del de las superbases tipo "esponja protónica", en las que la presencia de grupos relativamente voluminosos directamente unidos a los centros básicos sitúa a éstos en cercana proximidad, hecho que finalmente determina su alta afinidad protónica y baja nucleofilia.
3. Otra ventaja adicional de las estructuras heterocíclicas tipo pirona es que se trata de especies conformacionalmente rígidas y planas durante el proceso de transferencia protónica (protonación y desprotonación).

Estos hechos determinan un comportamiento químico diferente del que se observa para las superbases tradicionales. La presencia del oxígeno en detrimento de los átomos de nitrógeno modifica tanto la polaridad como la nucleofilia de la molécula. La ausencia de impedimentos estéricos en torno al centro básico constituye la principal ventaja de los compuestos 6-9 a la hora de emplearlos como bases auxiliares en Química Orgánica: la velocidad del proceso de transferencia protónica aumentará notablemente. Así pues, las pironas tricíclicas 6-9 pueden ser bases de extremada utilidad en reacciones E2 y, en general, en aquellas donde la transferencia protónica sea la etapa limitante.

Ejemplos de realización de la invención

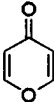
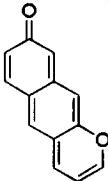
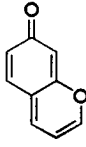
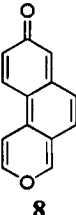
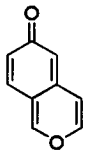
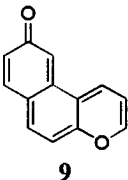
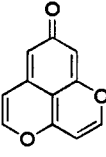
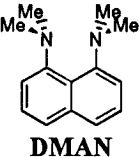
Ejemplo 1

En el presente ejemplo se examina la energía desprendida a consecuencia de la protonación en fase gas (afinidad protónica) de algunas de las estructuras reivindicadas como superbases en la presente invención. Para disponer de un punto de referencia adecuado que permita comparar el comportamiento como superbase de los compuestos objeto de esta patente con el de otras superbases, también se presenta la afinidad protónica de una esponja protónica prototípica (1,8-bis(dimetilamino)naftaleno, DMAN). Las afinidades protónicas se han calculado utilizando niveles de cálculo *ab initio* de la Teoría de la Estructura Electrónica. La calidad contrastada de estos cálculos es próxima a la *precisión química* (2 kcal/mol). Por lo tanto, estos resultados nos permiten realizar predicciones completamente fiables (Tabla 1):

(Ver Tabla 1 en la página siguiente)

TABLA 1

Entalpías de afinidad protónica (kcal/mol) para una serie de estructuras tipo pirona y DMAN. Los valores ΔH han sido calculados mediante cálculos ab initio (MP2/6-311+G(2d,2p)//MP2/6-31G(d) incluyendo correcciones térmicas HF/6-31G(d))

Molécula	ΔH	Molécula	ΔH
	213.0 [213.0] ^a		245.0
	232.2		246.4
	232.1		251.9
	242.0		243.8 (241.8) ^b

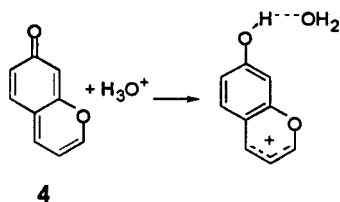
^a Valor G2(MP2, SVP).

^b Valor Experimental.

Tal y como se observa en la Tabla 1, los compuestos heterocíclicos tipo pirona 4-9 presentan un rango considerable de afinidad protónica desde las 232.2 kcal/mol a las 251.9 kcal/mol. Esto es debido a la diferente estabilización de las formas protonadas por conjugación electrónica (aromatización parcial de los anillos conjugados). La comparación con la afinidad protónica del DMAN (243.8 kcal/mol) permite apreciar cómo las pironas bicíclicas 4-5 son bases moderadamente fuertes mientras las pironas tricíclicas, especialmente 9, presentan una basicidad que cae dentro del rango de las “superbases”.

Ejemplo 2

Con objeto de estimar la basicidad en disolución acuosa para los compuestos reivindicados en la presente invención, se calculó el pK_a (relativo al valor experimental de la quinoleína) para la “pirona bicíclica” de acuerdo con la reacción que se muestra en el siguiente esquema.

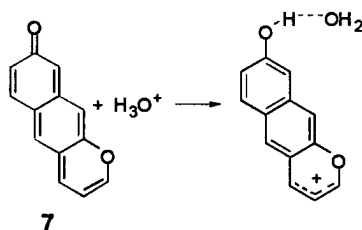


Esquema 1

Mediante el correspondiente cálculo de energías de Gibbs de reacción en fase gas (a nivel MP2/6-311+G(2d,2p)//MP2/6-31G(d)) y energías de Gibbs solvatación (a nivel MP2/6-31G(d) SCIPCM), se predice un pK_a relativo del compuesto **4** de 2.6 con respecto a la quinoleína. A partir del valor experimental de pK_a de la quinoleína (4.9), el valor absoluto que se obtiene para el compuesto **4** es 7.1, lo que demuestra su carácter básico. Se ha comprobado que este cálculo tienen un nivel de fiabilidad aceptable por lo que esta estimación del pK_a debiera ser muy aproximada al pK_a de dicho compuesto en caso de ser sintetizado.

Ejemplo 3

De forma similar a la del Ejemplo 2, se calculó el pK_a de la pirona tricíclica **7** de acuerdo a la reacción que se muestra en el Esquema 2:

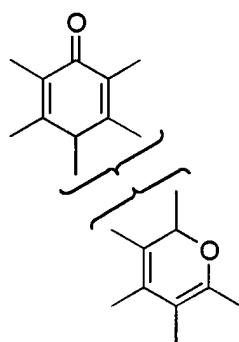


Esquema 2

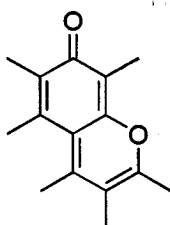
La estimación del pK_a absoluto para la “pirona tricíclica” **7** es de 12.7. Este valor 0.6 unidades superior al de la esponja protónica DMAN. Por lo tanto, este compuesto y otros similares, presentan ciertamente una elevada basicidad pudiendo, por tanto, considerarse inequívocamente como superbases orgánicas.

REIVINDICACIONES

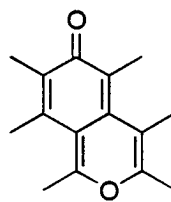
1. Compuestos heterocíclicos tipo pirona **caracterizados** por una estructura heterocíclica tipo pirona constituida a partir de diferentes combinaciones de los anillos siguientes,



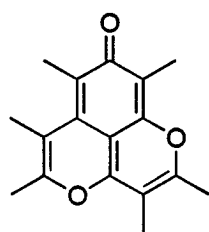
2. Compuestos heterocíclicos tipo pirona según reivindicación 1 **caracterizados** por las estructuras siguientes:



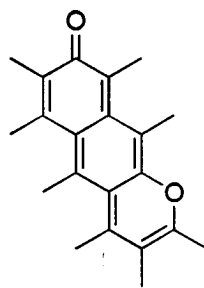
4



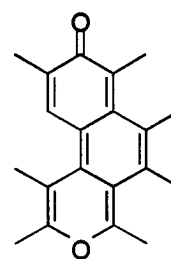
5



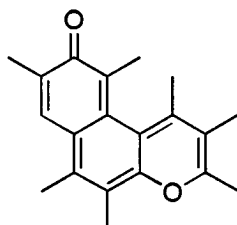
6



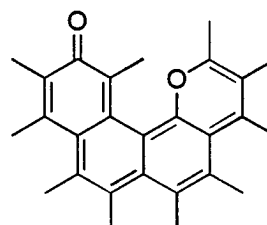
7



8



9



10

3. Utilización de los compuestos según reivindicaciones 1 y 2 como superbases orgánicas de características similares a las esponjas protónicas.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

- ⑪ ES 2 168 923
⑫ N.º solicitud: 009902671
⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 03.12.1999
⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.⁷: C07D 311/76, 311/80, 311/92, 493/04

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	MENÉNDEZ J.A. et al. Contribution of pyrone-type structures to carbon basicity: Theoretical evaluation of the pka of model compounds, Carbon, Junio 1999, Vol. 37, páginas 1002-1006, ISSN 0008-6223. Figuras 3,4; página 1003, columna 2, párrafo 3.	1-3
X	TEEYAPANT O. Chemical investigation of anhydrobarakol from Cassia Siamea, Fitoterapia, (1998), Vol. 69, n° 5, páginas 475-476.	1,2
X	BYCROFT B.W. et al. The Structure and synthesis of Barakol: a novel dioxaphenalene derivative from Cassia Siamea, J. Chem. Soc. (C), (1970), Vol. 12, páginas 1686-1689.	1-3

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones n°:

Fecha de realización del informe

24.05.2002

Examinador

M. Ojanguren Fernández

Página

1/1